

2017 (4)

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-263591

(43)Date of publication of application : 07.10.1997

51)Int.CI.

C07H 5/02

C07B 59/00

// A61K 51/00

C07M 5:00

21)Application number : 08-075532

(71)Applicant : N K K PLANT KENSETSU KK  
NKK CORP

22)Date of filing : 29.03.1996

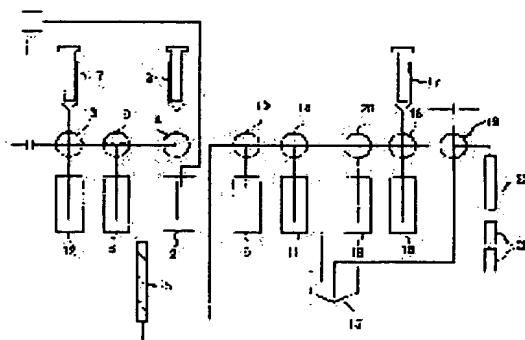
(72)Inventor : YAMAZAKI SHIGEKI  
OSAKI KATSUHIKO

## 54) ON-COLUMN FDG SYNTHESIZER

### 57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a FDG(fluorodeoxyglucose) synthesizer simplified in production process and capable of improving synthesis yield and shortening synthesis time.

**SOLUTION:** This FDG synthesizer is made up of a resin column 5 for labeling reaction designed to trap F-18 anions contained in target water and then carry out a labeling reaction between the F-18 anions and trilate 12 and consisting of a column packed with an immobilized phase-transfer catalyst resin, and a reaction vessel 15 designed to hold an intermediate formed by the labeling reaction and carry out a hydrolysis reaction of the intermediate in the presence of an aqueous solution of a strong acid or a strong alkali.



### EGAL STATUS

Date of request for examination] 15.07.1999

Date of sending the examiner's decision of rejection]

Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application  
[converted registration]

Date of final disposal for application]

Patent number] 3279914

Date of registration] 22.02.2002

Number of appeal against examiner's decision of  
ejection]

Date of requesting appeal against examiner's decision

[ rejection]

Date of extinction of right]

22.02.2005

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許序 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-263591

(43)公開日 平成9年(1997)10月7日

(51) Int. Cl. 6  
C07H 5/02  
C07B 59/00  
// A61K 51/00  
C07M 5/00

識別記号

F I

7419-4H

C07H 5/02

C07B 59/00

□

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-75532

(22)出願日 平成8年(1996)3月29日

(71)出願人 593141481

エヌケー・ケープラント建設株式会社  
神奈川県横浜市鶴見区小野町61番1

(71)出願人 000004123

日本钢管株式会社  
東京都千代田区丸の内一丁目1番2号

(72) 発明者 山崎 茂樹

神奈川県横浜市鶴見区小野町61番1号 工  
ヌケーケープラント建設株式会社内

(72) 発明者 大崎 勝彦

東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 日本钢管株式会社内

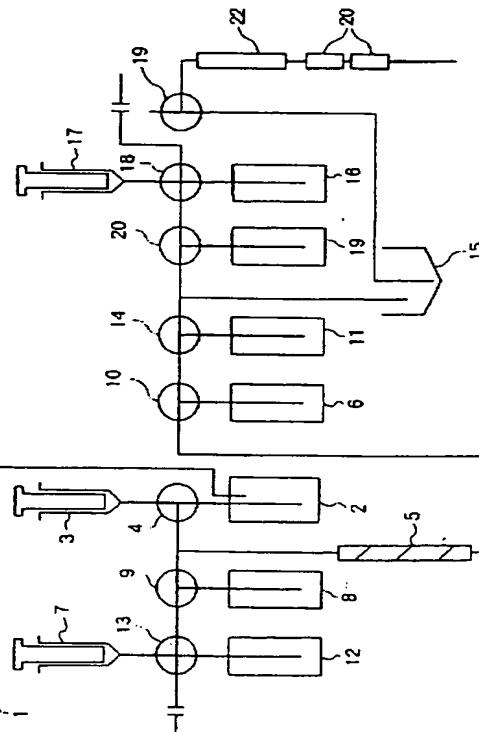
(74) 代理人 弁理士 潮谷 奈津夫

(54) 【発明の名称】 オンカラム FDG 合成装置

(57) 【要約】

【課題】 FDG合成装置におけるプロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そして、合成時間が短縮化されたFDG合成装置を得る。

【解決手段】 ターゲット水に含まれているF-18マイナスイオンをトラップし、次いでF-18マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなる標識反応用樹脂カラム、および、標識反応によって得られた中間生成物を収容し、強酸または強アルカリ水溶液を加えて、加水分解反応を行うための加水分解用反応容器からなることを特徴とするオンカラムFDG合成装置



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ターゲット水に含まれている F-18マイナスイオンをトラップし、次いで前記 F-18マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなる標識反応用樹脂カラム、および、前記標識反応によって得られた中間生成物を収容し、強酸または強アルカリ水溶液を加えて、加水分解反応を行うための加水分解用反応容器からなることを特徴とするオンカラム FDG 合成装置

【請求項 2】 前記固定化相間移動触媒樹脂は、ポリスチレン樹脂にホスホニウム塩またはビリジニウム塩を固定化することからなることを特徴とする請求項 1 に記載のオンカラム FDG 合成装置

## 【発明の詳細な説明】

## 【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】 この発明は、陽電子放射断層画像(Positron Emission Tomography) (以下 PET という) システムにおける標識化合物としての FDG を合成する装置に関する。

## 【0 0 0 2】

【従来の技術】 医療分野において、人体内部の状態を画像によって観察し診断する方法の一つとして、近年、陽電子を出す物質を用いた PET システムによる画像診断法が注目されている。PET システムによる画像診断法によれば、ガンなどの疾患の形態画像のみならず、体内における血液や酸素の動きなどの機能画像を得ることができ、脳障害や心臓病などの診断に大きな威力が發揮される。

【0 0 0 3】 PET システムは、短半減期の放射性同位元素を用いた画像診断システムであって、システムの概略は次の通りである。

(1) サイクロトロンにおいてイオンを高エネルギーに加速する。

(2) 加速されたイオンを、反応容器であるターゲットボックスにおいて、ターゲットと呼ばれる材料に照射することにより、放射性核種を生成する。

(3) 上記放射性核種を原料とし、標識化合物合成装置において、人体に投与できる放射性同位元素で標識された化合物を調製する。

(4) このようにして調製された標識化合物を人体内に投与し、そして、スキャナによって人体内に取り込まれた上記標識化合物の分布を検出し、検出結果をコンピュータにより画像化する。

【0 0 0 4】 PET システム用の標識化合物として FDG (Fluoro deoxy glucose) が知られている。FDG はグルコースの一部を陽電子放出核種の F-18 (半減期 11.7 分) に置き換えた標識化合物であり、脳の機能や悪性腫瘍の診断に使用されている。

【0 0 0 5】 FDG の合成方法として、Hamacher 等の方法が知られている。この方法は、放射性同位元素である

F-18 を化合物に結合させる標識反応の工程、および、標識した中間生成物から保護基 (通常アセチル基) を分離する加水分解反応の工程からなっている。図 1 に従来の FDG の合成方法を示す。

【0 0 0 6】 図示しないサイクロトロンで加速したプロトン粒子を O-18 水に照射し、ターゲットボックス内で F-18 マイナスイオンを製造する。このように製造した、F-18 マイナスイオンが含まれている O-18 水 (以下ターゲット水という) をターゲットボックス 1 から取り出して、図 1 に示すように、ターゲット水中間容器 2 に送る。次いで、ターゲット水中間容器 2 からターゲット水を陰イオン交換樹脂 3 に通して、F-18 マイナスイオンを陰イオン交換樹脂でトラップし、O-18 水を回収容器 4 に回収する。

【0 0 0 7】 次いで、炭酸カリウム水溶液を容器 5 からシリジン 6 で吸い取り、そして、陰イオン交換樹脂 3 に流して、F-18 を抽出する。このように抽出された F-18 は反応容器 7 へ送られる。次いで、Kryptofix222 のアセトニトリル溶液を容器 8 から反応容器 7 に送る。次いで、反応容器 7 を加熱して容器内の水分を蒸発させる。更に、反応容器 7 内の水分が蒸発した後、アセトニトリルを容器 9 からシリジン 10 で吸い取り、そして、反応容器 7 に送り、再度、反応容器 7 を加熱して容器内の水分を充分に蒸発させる。

【0 0 0 8】 次いで、反応容器 7 の蒸発が充分に行われた後、反応基質である 1,3,4,6-Tetra-0-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl-β-D-mannopyranose (以下トリフレートという) のアセトニトリル溶液を容器 11 から反応容器 7 に送り、そして、80℃の温度で約 5 分間、標識反応を行う。

【0 0 0 9】 次いで、標識反応の終了後、水を容器 12 からシリジン 13 で吸い取って、反応容器 7 に送る。次いで、反応容器 7 内の溶液を反応容器 7 から SepPak C-18 カートリッジ 14 に通して、反応中間体である、溶液中の 4-acetyl-FDG を前記カートリッジ 14 にトラップさせ、未反応の F-18 および Kryptofix222 を含む廃液を廃液容器 15 に送る。このように、4-acetyl-FDG は、未反応の F-18 および Kryptofix222 から分離される。

【0 0 1 0】 次いで、アセトニトリルを容器 9 からシリジン 10 で吸い取り、精製した前記反応中間体を、カートリッジ 14 から抽出して、再度、反応容器 7 に送る。次いで、反応容器 7 を加熱して有機溶媒を蒸発させた後、塩酸水溶液を容器 16 からシリジン 17 で吸い取って、反応容器 7 に加える。次いで、反応容器 7 を 130℃ の温度で 10 ~ 20 分間加熱して、加水分解反応を行う。

【0 0 1 1】 次いで、加水分解反応の終了後、水を容器 12 からシリジンで吸い取って、反応容器 7 に加える。次いで、このように処理した反応容器 7 内の溶液をイオン運送樹脂カラム 18 、精製カラム 19 に順次通して、

合成されたFDGをFDG容器20に収容する(以下、先行技術1という)。

【0012】先行技術1において、Kryptofix222の代わりにテトラブチルアンモニウム炭酸塩を使用する以外は、先行技術1と同一プロセスで処理して、合成されたFDGを得る(以下、先行技術2という)。

【0013】先行技術1および2においては、標識反応時にKryptofix222またはテトラブチルアンモニウム炭酸水素塩(TBAHCO<sub>3</sub>)の相間移動触媒を反応容器に添加するので、標識反応終了後、反応容器内に残留する、これ等相間移動触媒を除去するプロセスが必要になる。更に、上述した相間移動触媒を使用するため、標識反応を阻害する水分を蒸発乾固によって完全に除去する必要があり、水分の除去に時間がかかるという問題点がある。更に、O-18水の回収のために、陰イオン交換樹脂を使用するプロセスが必要であり、FDG合成操作プロセスが複雑になるという問題点がある。F-18の半減期は約2時間であり、合成に時間がかかり過ぎるとFDGの収量を低下させるという問題点がある。

#### 【0014】

【発明が解決しようとする課題】従って、この発明の目的は、先行技術の有する上述した問題点を解決するためになされたものであって、FDG合成装置におけるプロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そして、合成時間が短縮化されたFDG合成装置を提供することにある。

#### 【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上述した問題を解決すべく鋭意研究を重ねた。その結果、標識反応を行う従来の反応容器の代わりに、ポリスチレン樹脂に、ホスホニウム塩またはビリジニウム塩を固定化することからなる固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムを使用することにより、FDG合成プロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そして、合成時間が短縮化されたFDG合成装置を得ることができることを知見した。

【0016】本発明のオンカラムFDG合成装置は、上記知見に基づいてなされたものであって、ターゲット水に含まれているF-18マイナスイオンをトラップし、次いで前記F-18マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなる標識反応用樹脂カラム、および、前記標識反応によって得られた中間生成物を収容し、強酸または強アルカリ水溶液を加えて、加水分解反応を行うための加水分解用反応容器からなることを特徴とするものである。

【0017】更に、本発明のオンカラムFDG合成装置は、前記固定化相間移動触媒樹脂が、ポリスチレン樹脂にホスホニウム塩またはビリジニウム塩を固定化することからなることを特徴とするものである。

#### 【0018】

10 【発明の実施の形態】次に、この発明を、図面を参照しながら説明する。図2は、この発明のFDG合成装置の1実施態様を示す概略説明図である。本発明の装置は、F-18マイナスイオンをトラップし、次いで前記F-18マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、標識反応用樹脂カラム、前記標識反応によって得られた中間生成物を収容し、加熱し、加水分解反応を行うための加水分解用反応容器、イオン遅延樹脂カラムおよび精製カラムからなっている。図2において、5は樹脂カラムであり、15は加水分解用反応容器であり、22はイオン遅延樹脂カラムであり、そして、23は精製カラムである。樹脂カラム5は、ポリスチレン樹脂にホスホニウム塩またはビリジニウム塩を固定化した、即ち、固定化ホスホニウム塩または固定化ビリジニウム塩からなる固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなっている。樹脂カラム5では、ターゲット水を通過させて、ターゲット水に含まれているF-18マイナスイオンをトラップし、次いで、アセトニトリル溶液を通過させて、カラム内を乾燥させ、そして、次いで、トリフレート溶液を通過させて、トラップされたF-18マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応が行われる。

20 【0019】樹脂カラム5を通過し、トラップされたF-18マイナスイオンと分離されたO-18水は、バルブ10操作によって、回収容器6に回収され、アセトニトリル溶液等は、バルブ操作によって、廃液容器11に回収される。上述したように、樹脂カラムにおいて、F-18マイナスイオンがトラップされ、そして、次いで標識反応が行われるので、O-18水の回収のための別個のプロセスが不要になり、標識反応を阻害する水分の除去が、反応容器をカラム化することによって、有機溶媒をカラムに通すだけで、カラム内の水分除去が可能になる。更に、触媒が樹脂に固定化されているため、触媒を分離除去する別個のプロセスが不要になると共に、標識反応率が向上する。

【0020】加水分解用反応容器15においては、樹脂カラム5で標識反応によって標識された中間生成物から保護基(通常アセチル基)を分離する加水分解反応のプロセスが行われる。即ち、F-18マイナスイオンがトラップされた樹脂カラム5にトリフレート溶液を通過させ、標識反応が行われた溶液を加水分解用反応容器15に収容し、次いで加熱によって、アセトニトリルを蒸発させ、次いで、強酸または強アルカリ水溶液、例えば、塩酸水溶液または水酸化ナトリウム水溶液を加え、加水分解用反応容器15を加熱して加水分解反応を行う。

【0021】加水分解反応を行った加水分解用反応容器15に無菌水を加えた後、イオン遅延樹脂カラム22および精製カラム23を順次通過させて、FDGを合成する。イオン遅延樹脂カラム22においては、不要な塩酸水溶液または水酸化ナトリウム溶液を除去する。精製カラム23においては、更に精製する。

【0022】ターゲット水容器2、アセトニトリル容器8、トリフレート容器12が、シリングポンプ3、7、および、3方バルブ4、9、13を介して、樹脂カラム5に連絡されている。更に、樹脂カラム5には、O-18水回収容器6、廃液容器11が連絡されている。加水分解用反応容器15は、樹脂カラム5と連絡されており、そして、無菌水容器19、塩酸容器16と、シリングポンプ17、および、3方バルブ20、18を介して連絡されている。更に、加水分解用反応容器15は、3方バルブ21を介してイオン遅延樹脂カラム22、精製カラム23と連絡されている。  
10

## 【0023】

【実施例】本発明の装置を実施例によって、詳細に説明する。本発明の装置において使用する標識反応用樹脂カラムは、エタノールと水の混合溶媒に、100～200メッシュの樹脂を混ぜ合わせてスラリー状としたものを、内径2mm長さ5cmの円筒形の、例えば、ステンレス製のカラムに充填することによって形成されている。図2に示すように、ターゲットボックス1から、ターゲット水、即ち、照射済みのF-18マイナスイオンを含むO-18水をターゲット水容器2に送液した。ターゲット水容器2からシリングポンプ3にターゲット水を吸い込み、3方バルブ4を切り換えて、ターゲット水を樹脂カラム5に送り、F-18を樹脂中にトラップすると同時に、O-18水を分離して回収容器6に送った。次にシ

リンジポンプ7でアセトニトリル容器8に入っているアセトニトリルを吸い込み、3方バルブ9、3方バルブ10を切り替えて樹脂カラム5にアセトニトリルを流して、樹脂カラム5内を乾燥させ、アセトニトリルは廃液容器11に流した。

【0024】次いで、トリフレート容器12からシリングポンプ7でトリフレート溶液を吸い取り、3方バルブ13、3方バルブ14を切り替えてトリフレート溶液を樹脂カラム5に流して樹脂カラム内で標識反応を行い、中間生成物を加水分解用反応容器15に送液した。反応容器15を加熱してアセトニトリルを蒸発させ、その後、塩酸容器16からシリングポンプ17に塩酸水溶液を吸い込み、3方バルブ18を切り替え、反応容器15に塩酸水溶液を送液した。その後、反応容器15を加熱し、130℃の温度で10から15分間加熱して、加水分解反応を行った。

【0025】加水分解反応後、無菌水容器19から3方バルブ20を切り替え、無菌水をシリングポンプ17に吸い込み、反応容器15に送液した。3方バルブ21を切り替えて反応溶液をイオン遅延樹脂カラム22、精製カラム23に通し、FDGを得た。本発明のFDG合成装置によるFDG合成結果を、表1および表2に示す。

## 【0026】

## 【表1】

従来の装置			本発明の装置		
No.	操作内容	所要時間	No.	操作内容	所要時間
1	O-18水回収	1:38	1	O-18水回収	1:38
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 添加	47			
3	Kryptofix222添加	32			
4	蒸発乾固-1	3:30	2	蒸発乾固(CH <sub>3</sub> CN 添加)	3:00
5	アセトニトリル添加	35			
6	蒸発乾固-2	1:45			
7	トリフレート添加	56			
8	標識反応	5:00	3	標識反応	1:00
9	水添加	49			
10	セップパック捕集	1:09			
11	水添加	49			
12	セップパック洗浄	1:10			
13	セップパック抽出	1:22			
14	濃縮	2:36	4	濃縮	2:36
15	塩酸水溶液添加	35	5	塩酸水溶液添加	35
16	加水分解反応	10:00	6	加水分解反応	10:00
17	塩酸除去	2:00	7	塩酸除去	2:00
18	精製	1:15	8	精製	1:15
所要時間合計		36:28	所要時間合計		22:04

【0027】

30 【表2】

	先行技術の装置	本発明の装置
標識反応収率	約30～70%	約80%
合成時間	約45分	約25分
合成収率	約23～54%	約69%

表1から明らかなように、本発明のFDG装置によると、合成プロセスが先行技術の約半分のプロセスに簡略化でき、同時に、合成に要する時間が大幅に短縮された。更に、表2から明らかなように、本発明のFDG装置によると、従来技術に比較して、短時間で合成が可能であり、且つ、高収率が達成された。

【0028】

【発明の効果】本発明の装置によると、FDG合成装置におけるプロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そ

して、合成時間が短縮化されたFDG合成装置を提供することができ、工業上有用な効果がもたらされる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、先行技術のFDG合成装置を示す概略説明図である。

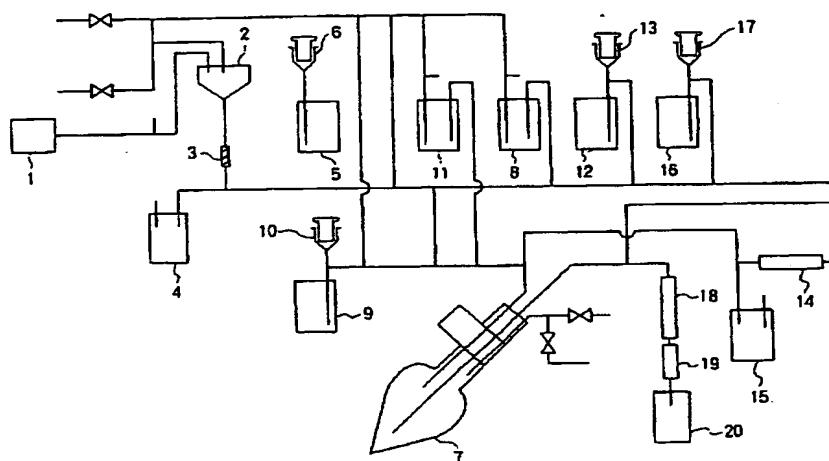
【図2】図2は、この発明のFDG合成装置の1実施態様を示す概略説明図である。

#### 【符号の説明】

50 1 ターゲットボックス

- |             |                  |
|-------------|------------------|
| 2 ターゲット水容器  | 13 3方バルブ         |
| 3 ジリンジポンプ   | 14 3方バルブ         |
| 4 3方バルブ     | 15 加水分解用反応容器     |
| 5 樹脂カラム     | 16 塩酸容器          |
| 6 回収容器      | 17 シリンジポンプ       |
| 7 シリンジポンプ   | 18 3方バルブ         |
| 8 アセトニトリル容器 | 19 無菌水容器         |
| 9 3方バルブ     | 20 3方バルブ         |
| 10 3方バルブ    | 21 3方バルブ         |
| 11 廃液容器     | 10 22 イオン遅延樹脂カラム |
| 12 トリフレート容器 | 23 精製カラム         |

【図 1】



【図 2】

